



TITLE:

BCG 膀胱内再注入療法施行中に反応性関節炎を呈し,Methotrexate 投与を要した1例

AUTHOR(S):

池内, 亮介; 砂田, 拓郎; 吉川, 武志; 吉田, 徹; 田淵, 裕也; 梶田, 洋一郎; 清川, 岳彦

CITATION:

池内, 亮介 ...[et al]. BCG 膀胱内再注入療法施行中に反応性関節炎を呈し,Methotrexate 投与を要した1例. 泌尿器科紀要 2017, 63(8): 329-332

ISSUE DATE:

2017-08-31

URL:

https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_63_8_329

RIGHT:

許諾条件により本文は2018/09/01に公開

BCG 膀胱内再注入療法施行中に反応性関節炎を呈し、Methotrexate 投与を要した 1 例

池内 亮介¹, 砂田 拓郎¹, 吉川 武志¹, 吉田 徹¹

田淵 裕也^{2,3}, 梶田洋一郎^{1,4}, 清川 岳彦¹

¹京都市立病院泌尿器科, ²京都大学大学院医学研究科臨床免疫学

³京都市立病院総合内科, ⁴梶田泌尿器科クリニック

REACTIVE ARTHRITIS DURING THE SECOND COURSE OF INTRAVESICAL BCG THERAPY REQUIRING ADMINISTRATION OF METHOTREXATE: A CASE REPORT

Ryosuke IKEUCHI¹, Takuro SUNADA¹, Takeshi YOSHIKAWA¹, Toru YOSHIDA¹,

Yuya TABUCHI^{2,3}, Yoichiro KAJITA^{1,4} and Takehiko SEGAWA¹

¹The Department of Urology, Kyoto City Hospital

²The Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

³The Department of general medicine, Kyoto City Hospital

⁴Kajita Urological Clinic

Reactive arthritis, formerly called Reiter's syndrome, is one of the rare complications following intravesical instillation of Bacillus Calmette Guérin (BCG). A 58-year-old man was admitted to our hospital because of fever, hyperemia of conjunctiva, and arthralgia following the second course of intravesical instillation of BCG in the treatment of pT1 and pTis bladder cancer. We diagnosed him with reactive arthritis due to the clinical course. Reactive arthritis is usually well controlled with the discontinuation of instillation and administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, his symptoms were not improved after administration of NSAIDs, prednisolone, and isoniazid. Following initiation of methotrexate, however, there was remission. He has been free from recurrence of bladder cancer for 20 months.

(Hinyokika Kyo 63 : 329-332, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_8_329)

Key words: Reactive arthritis, Reiter's syndrome, Bladder cancer, Intravesical BCG instillation, Methotrexate

緒 言

BCG 膀胱内注入療法は、表在性膀胱癌に対して広く行われている治療法であり、反応性関節炎は稀ではあるが注意を要する合併症である。反応性関節炎は、以前は Reiter 症候群と呼ばれることが多かった。しかし、Hans Conrad Reiter (1881~1969) はナチス政権の支持者であり、非人道的行為や残忍な医学実験に関与したとされており、リウマチ学では現在は Reiter 症候群という名称は用いられていない¹⁾。今回、われわれは難治性の反応性関節炎に対して、methotrexate 投与が有効であった 1 例を経験したので、報告する。

症 例

患 者 : 58歳, 男性
主 訴 : 発熱, 関節痛
既往歴 : 虫垂炎術後

現病歴 : 2014年 4 月, 膀胱癌 UC, pTis に対して BCG (Tokyo strain) 80 mg 膀胱内注入療法を 6 回施行した。2015年10月, 再発膀胱癌 UC, pT1 + pTis に対して BCG (Tokyo strain) 80 mg 膀胱内注入療法を再度施行した。施行中, 排尿時痛は常に認めていた。6 回施行後初日より眼球結膜の充血を認め, 5 日目より発熱, 肩関節痛・下肢痛を自覚, 6 日目に歩行困難となり当院救急外来を受診した。

入院時現症 : 両側眼球結膜充血, 頸部リンパ節腫脹・圧痛, 左背部痛, 右肩関節痛, 右膝・足関節に疼痛・発赤・熱感を呈す (Fig. 1)。

入院時バイタル : 体温 38.0°C, 血圧 125/66 mmHg, 心拍数101/分, SpO₂ 97%, 呼吸数16回

検査所見 : 血液所見 : WBC 11,830/ μ l, RBC 431 × 10⁴/ μ l, Hb 13.5 g/dl, Plt : 38.7 × 10⁴/ μ l, CRP : 10.73 mg/dl, 赤沈 : 105 mm/hr, AST : 106 U/l, ALT : 83 U/l, RF (リウマトイド因子) : 4.2 IU/ml

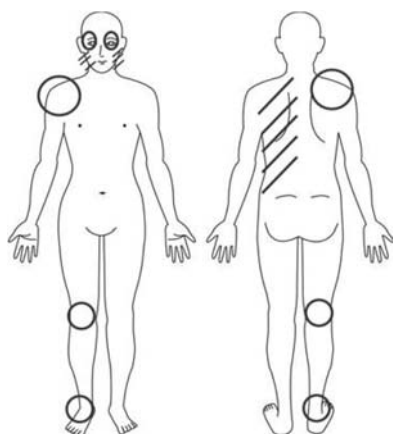


Fig. 1. Physical examination showed back pain, cervical lymphadenopathy, polyarthralgia and hyperemia of conjunctiva.

[基準値：0～14.9 IU/ml]

尿所見：定性 比重 1.017, pH 5.5, 糖 (-), 蛋白 (1+), 潜血 (3+), ケトン (-), ビリルビン (-), ウロビリノーゲン (±), 沈渣 RBC 30～49/HPF, WBC >100/HPF, 扁平上皮細胞 <1/HPF, 移行上皮細胞 1～4/HPF, 円柱 (-), 細菌 (-), 真菌 (-)

血液培養：2セット陰性 尿一般細菌培養：E. coli 1.0×10^2 尿抗酸菌培養：陰性 (6週時)

経過：末梢性多発関節炎・眼球結膜充血などの症状と臨床経過より、BCG 膀胱内注入療法に関連した反応性関節炎と診断した。入院翌日より、ロキソプロフェン：180 mg/日内服を開始したが、関節痛、発熱などの症状改善に乏しかった。入院4日目、膠原病内科

と協議し、プレドニゾロン (PSL)：15 mg/日＋セレコキシブ：400 mg/日内服を開始し、同時にイソニアジド：300 mg/日内服を併用した。関節痛は軽度改善を認めたが、炎症所見の再燃があり、PSL では効果不十分と判断し、入院13日目、methotrexate (MTX)：8 mg/週 (週1回内服) を開始した。その後、炎症所見は徐々に改善し、入院19日目に退院となった。軽度関節痛は残るものの、退院後の経過は良好であった (Fig. 2)。MTXは副作用の出現がないことを確認しながら、16 mg/週まで増量し、その後漸減、PSL は初期投与量の15 mg/日から漸減とした。MTX 内服中は葉酸錠 5 mg/週の内服を行った。2016年6月、PSLを中止し、2016年9月、MTX も中止できた (Fig. 3)。抗結核薬イソニアジドについても2016年10月に中止とした。2016年12月現在、膀胱癌は再発を認めていない。

考 察

反応性関節炎は、関節以外の部位への微生物 (クラミジア、サルモネラ菌、赤痢菌、エルシニア、キャンピロバクターなど) 感染後に生じる無菌性、非化膿性関節炎である²⁾。疾患の位置づけとしては、リウマトイド因子が陽性となりうる膠原病 (関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、強皮症など) と対比して、リウマトイド因子が陽性とならない血清反応陰性脊椎関節症の1つとして分類されていた³⁾。これら疾患は、現在では脊椎関節炎 (spondyloarthritis: SpA) として総称されている。SpA には、強直性脊椎炎、反応性関節炎、

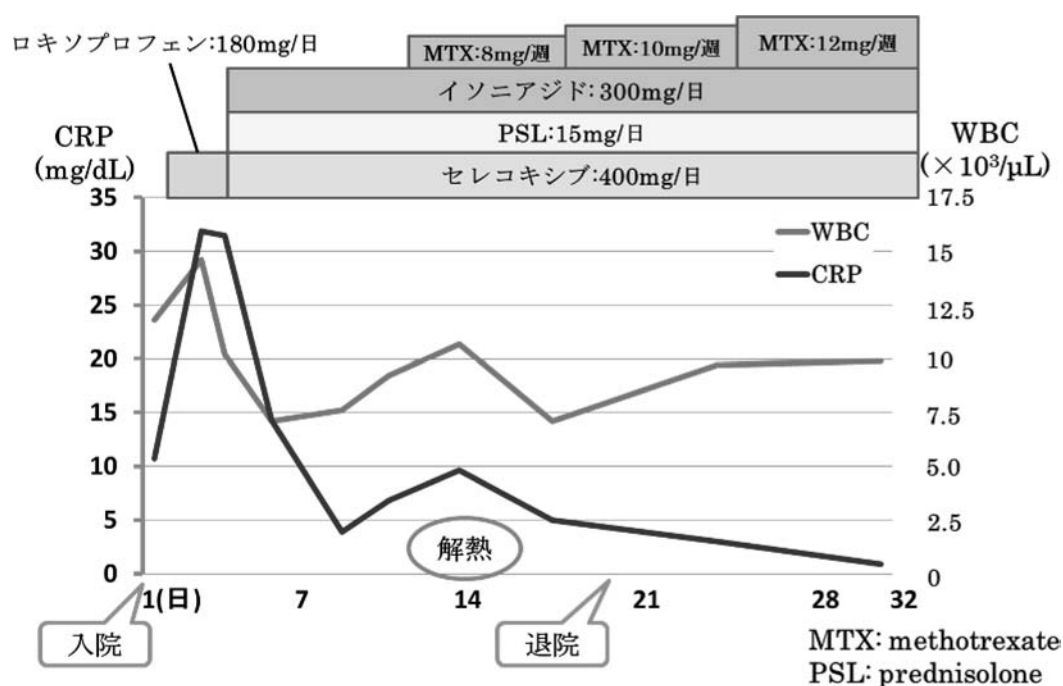


Fig. 2. Clinical course.

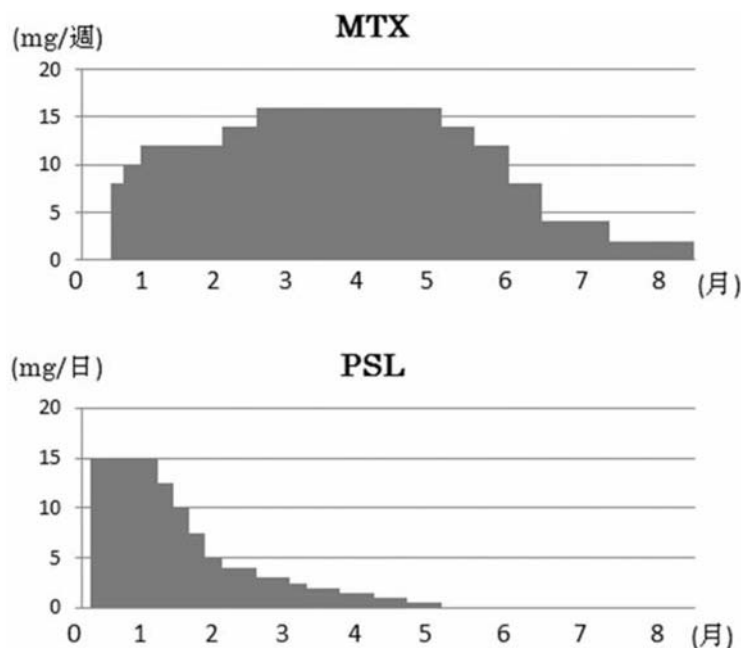


Fig. 3. Gradual increase and decrease of MTX and PSL.

乾癬性関節炎, IBD (inflammatory bowel disease) 関連関節炎, 分類不能の脊椎関節炎などがあり, それぞれ脊椎炎・末梢関節炎・眼病変・心病変・尿道炎・皮膚病変など多彩な症状を呈する. 反応性関節炎においては, 多発関節炎, 尿道炎, 結膜炎を呈することが多い⁴⁾. BCG 膀胱内注入療法に関連した反応性関節炎における関節炎症状は非対称性, 多発性, 膝や足首など下肢関節に多いという特徴を有する⁵⁾. SpA は遺伝的素因として HLA-B27 に関連すると報告されている. BCG 膀胱内注入療法に関連した反応性関節炎における HLA B-27 陽性率は欧米では50.9~53.0%に及ぶが, 谷口らの報告では, 本邦では9.1%にとどまる. 同報告では, 日本人においては HLA-B27 だけでなく, HLA-B51 や HLA-B39 が反応性関節炎のリスク因子である可能性が示唆されている⁶⁾. 本症例では HLA-B タイピングを行っておらず, それらとの関連は不明である. BCG 膀胱内注入療法に関連した反応

性関節炎に関して, 小池らの本邦での101例の報告のまとめと自験例を比較して示す⁷⁾ (Table 1). 同報告では, BCG 膀胱内注入療法の治療歴のある症例は6例のみであり, 1コース目での発症が多いと言える. 小池らの報告も含め, 本邦での報告では BCG 膀胱内注入療法に関連した反応性関節炎に対して MTX を用いた報告はない. 一般的に, 反応性関節炎を含めた SpA の治療は NSAIDs で開始され, 難治症例に対しては MTX などの DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) が使用される⁸⁾. ステロイドが用いられることも多いが, 有用性を評価する比較対象試験などはない. 急性期の治療として PSL: 10~15 mg/日程度の少量で使用されるが, 投与期間が長期にわたらないように留意する³⁾. MTX の投与量に関しては, CRP 陰性維持と関節症状の改善を目標に調整し, 初期投与量からの増量, その後の減量を行う⁹⁾. DMARDs でも改善を認めない場合は, 生物学的製剤

Table 1. Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy in the Japanese literature

	小池ら (n=101)	自験例
使用株	Tokyo : 81% Connaught : 19%	Tokyo
平均投与回数 (回)*	5.7 (1-8)	6
最終投与から発症までの 日数中央値 (日)	6	5
初期症状としての結膜炎	70%	あり
CRP (mg/dl)	13.4±7.3	31.9
全身治療	NSAIDs : 43% ステロイド : 3% NSAIDs+ステロイド : 53% (抗結核薬併用 : 42%)	NSAIDs+ステロイド+MTX (抗結核薬併用)

* 施行コース中の投与回数.

Table 2. Reported cases of MTX for treatment of reactive arthritis following instillation of BCG

報告者 (年)	年齢 性別	BCG strain	BCG コース	MTX 以前の治療	MTX 投与後の経過
Shoenfelt ¹³⁾ (2001)	63 男性	不明	2 コース	NSAIDs イソニアジド	良好
Shoenfelt ¹³⁾ (2001)	51 女性	不明	2 コース	NSAIDs	1 年後も関節炎残存あり
Kwan ¹⁴⁾ (2012)	73 男性	不明	1 コース	PSL イソニアジド サラゾスルファピリジン	関節炎再燃あり 抗 IL-6R 抗体が著効
Present case (2016)	58 男性	Tokyo	2 コース	NSAIDs PSL イソニアジド	良好

(抗 TNF α 抗体や抗 IL-6R 抗体など) の使用を考慮する^{8,10,11)}。BCG 感染が疑われる症例、重症例、症状が慢性化する症例においては、抗結核薬の投与を検討する¹²⁾。また、ステロイド、DMARDs、生物学的製剤を用いる場合にも、易感染状態となるため、予防的に抗結核薬の投与を検討する。BCG 膀胱内注入療法に関連した反応性関節炎に対して、MTX を使用した報告は、調べえた限りでは 3 例のみであった^{13,14)} (Table 2)。本症例においては、抗結核薬を併用した NSAIDs、ステロイドでは効果が乏しく、重症例と判断し、MTX を導入し、症状の改善を認めた。MTX 不応性の症例報告は、ステロイド、抗結核薬、DMARDs (サラゾスルファピリジン、MTX) に続き、抗 IL-6R 抗体である tocilizumab を使用し、著効を得た Kwan らの報告が存在する¹⁴⁾。反応性関節炎は BCG 膀胱内注入療法の合併症として稀であり、NSAIDs により軽快することが多いが、ときに重症化を来すことがあり、十分に注意が必要だと考えられる。

結 語

BCG 膀胱内注入療法施行中に反応性関節炎を呈し、NSAIDs、ステロイドの投与では効果不十分であり、methotrexate 投与を要した 1 例を経験した。

本症例の要旨は、第233回日本泌尿器科学会関西地方会にて報告した。

文 献

- 1) 杉田 敦, 志村 哲: BCG 膀胱内注入療法による反応性関節炎. リウマチ科 **56**: 171-175, 2016
- 2) Sieper J and Kingsley G: Third international workshop on reactive arthritis: an overview. Ann Rheum Dis **55**: 564-567, 1996
- 3) 高崎芳成: 血清反応陰性脊椎関節症. 日内会誌 **99**: 2439-2446, 2010
- 4) Garg N, van den Bosch F and Deodhar A: The concept of spondyloarthritis: where are we now? Best Pract Res Clin Rheumatol **28**: 663-672, 2014
- 5) Bernini L, Manzini CU, Giuggioli D, et al.: Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer: our clinical experience and systematic review of literature. Autoimmun Rev **12**: 1150-1159, 2013
- 6) Taniguchi Y, Nishikawa H, Karashima T, et al.: Frequency of reactive arthritis, uveitis, and conjunctivitis in Japanese patients with bladder cancer following intravesical BCG therapy: a 20-year, two-centre retrospective study. Joint Bone Spine, 2016 doi:10.1016/j.jbspin.2016.09.014
- 7) 小池 蘭美, 夏山 隆夫, 松崎 香奈子, ほか: 尿路上皮癌 BCG 膀胱内注入療法による Reiter 症候群—自験例 6 症例を加えた本邦過去 13 年間の症例報告のまとめ—. 日泌尿会誌 **106**: 238-242, 2015
- 8) Sieper J and Poddubny D: New evidence on the management of spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol **12**: 282-295, 2016
- 9) 日本リウマチ学会, MTX 診療ガイドライン策定小委員会: 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2016 年改訂版
- 10) Flagg SD, Meador R, Hsia E, et al.: Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. Arthritis Rheum **53**: 613-617, 2005
- 11) Meyer A, Chatelus E, Wendling D, et al.: Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor α therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. Arthritis Rheum **63**: 1274-1280, 2011
- 12) Macía Villa C, Sifuentes Giraldo W, Boteanu A, et al.: Reactive arthritis after the intravesical instillation of BCG. Reumatol Clin **8**: 284-286, 2012
- 13) Shoenfeld Y, Aron-Maor A, Tanai A, et al.: BCG and autoimmunity: another two-edged sword. J Autoimmun **16**: 235-240, 2001
- 14) Kwan K, Bharadwaj S and Inderjeeth C: Response to treatment with tocilizumab of reactive arthritis induced by intravesical bacillus Calmette-Guérin unresponsive to DMARDs. Int J Rheum Dis **15**: 73-75, 2012

(Received on February 3, 2017)
(Accepted on April 26, 2017)